25 January 2017
EMA/174102/2017
Human Medicines Evaluation Division

CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information, and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance: misoprostol (gynaecological indication - labour induction)

Procedure no.: PSUSA/00010353/201605

30 Churchill Place ● Canary Wharf ● London E14 5EU ● United Kingdom
Telephone +44 (0)20 3660 6000 **Facsimile** +44 (0)20 3660 5555
Send a question via our website www.ema.europa.eu/contact

An agency of the European Union

© European Medicines Agency, 2017. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

Annex I

Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for the medicinal products containing misoprostol (gynaecological indication - labour induction) 200 microgram vaginal insert formulation, the scientific conclusions are as follows:

The PRAC noted that in the Miso-Obs-303 study, the adverse drug reaction ‘uterine tachysystole’ did not subside with the use of tocolysis in 5 (0.7 %) of the subjects. From this information, it can be settled that excessive uterine tachysystole that may not respond to tocolytic treatment is in fact causally associated with the use of Misodel, even under circumstances of correct use according to the summary of product characteristics (SmPC). A few of the post-marketing cases are in further support of this observation. The PRAC considers that this is a new aspect of a known adverse reaction, and recommends to reinforce the existing warning in section 4.4 of the SmPC about the risk of excessive uterine tachysystole which may not respond to tocolytic treatment, even when Misodel is used correctly and in accordance with the SmPC.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSUR of Misodel 200 mcg vaginal insert, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing misoprostol 200 mcg vaginal insert for indication labour induction were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for misoprostol (gynaecological indication - labour induction) the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing misoprostol (gynaecological indication - labour induction) as a 200 mcg vaginal insert formulation is unchanged subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing misoprostol (gynaecological indication - labour induction) as a 200 mcg vaginal insert formulation are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal product(s)

Amendments to be included in the relevant sections of the Product Information (new text **<u>underlined and in bold</u>**, deleted text ~~strike-through~~)

Summary of Product Characteristics

- Section 4.4

A warning should be revised as follows:

~~Misodel can cause excessive uterine stimulation if left in place after onset of active labour (see Section 4.9).~~

~~If uterine contractions are prolonged or excessive, or there is a clinical concern for the mother or baby, remove the vaginal delivery system. If excessive uterine contractions continue after drug removal, tocolytic treatments should be considered.~~

<u>Misodel can cause excessive uterine tachysystole that may not respond to tocolytic treatment. Close monitoring is needed in order to ensure removal of the vaginal delivery system immediately at onset of labour or if uterine contractions are prolonged or excessive or if there is a clinical concern for the mother or baby.</u>

Package Leaflet

2. What you need to know before you are given Misodel

Warnings and precautions

~~Misodel can cause strong womb stimulation if left in place after onset of labour (see "If you use more Misdodel than you should" below).~~

~~In case the womb contractions are prolonged or strong or your doctor or nurse is concerned for you or your baby, Misodel will be removed. If the womb contractions continue after removal of Misodel, tocolytic treatment may be given which will slow down your contractions.~~

<u>Misodel can cause strong and prolonged womb contractions. The use of Misodel is therefore closely monitored to ensure that Misodel is removed as early as possible. Sometimes it is necessary to add another medication (tocolytic treatment), which in most cases will resolve the contractions.</u>

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of this position

Adoption of CMDh position:	January 2017 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the position:	11 March 2017
Implementation of the position by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	10 May 2017

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ(и) за лекарствени продукти, съдържащи мизопростол (гинекологично показание – предизвикване на раждане) 200 микрограма вагинална лекарстводоставяща система, научните заключения са, както следва:

PRAC отбеляза, че в проучването на Miso-Obs-303 нежеланата лекарствена реакция "маточна тахисистолия" не отшумява с използването на токолиза при 5 (0,7%) от пациентите. От тази информация може да се заключи, че прекомерната тахисистолия на матката, която не отговоря на токолитично лечение, в действителност има причинно-следствена връзка с използването на Мизодел, дори при условията на правилна употреба в съответствие с кратката характеристика на продукта (КХП). Някои от случаите в постмаркетинговия период, са в допълнителна подкрепа на това наблюдение. PRAC счита, че това е нов аспект на известна нежелана реакция и препоръчва да се засили съществуващото предупреждение в точка 4.4 на КХП за риска от прекомерна тахисистолия на матката, което може да не отговори на токолитично лечение, дори когато Мизодел се използва правилно и в съответствие с кратката характеристика на продукта.

Поради това, с оглед на данните, представени в прегледания ПАДБ за Мизодел 200 микрограма вагинална лекарстводоставяща система, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи мизопростол 200 микрограма вагинална лекарстводоставяща система за предизвикване на раждане, са оправдани.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяна в условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за мизопростол (гинекологично показание - предизвикване на раждане) CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) мизопростол (гинекологично показание - предизвикване на раждане) под формата на 200 микрограма вагинална лекарстводоставяща система, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи мизопростол (гинекологично показание - предизвикване на раждане) като 200 микрограма вагинална лекарстводоставяща система, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

Изменения в продуктовата информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтритият текст е ~~задраскан~~)

Кратка характеристика на продукта

• Точка 4.4
Предупреждението трябва да бъде преразгледано, както следва:

~~Misodel може да доведе до прекомерно стимулиране на матката, ако се приложи при поява на контракции (виж точка 4.9).~~

~~Ако маточните контракции се удължават или станат прекомерни, или е налице клинична значимост за майката или бебето, отстранете системата за вагинално раждане. Ако прекомерните маточни контракции продължават след отстраняване на лекарството, трябва да се обмислят токолитични лечения.~~

Мизодел може да доведе до прекомерна маточна тахистистолия, която може да не се повлияе от токолитично лечение. Необходимо е непосредствено наблюдение, за да се гарантира незабавното отстраняване на вагиналната лекарстводоставяща система при започване на раждане или ако маточните контракции са продължителни или прекомерни, или ако е налице клиничен риск за майката или бебето.

Листовка

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Мизодел

Предупреждения и предпазни мерки

~~Misodel може да предизвика силна вътреутробна стимулация, ако се постави на място след появата на контракции (виж "Ако сте използвали повече от необходимата доза Misdodel" по-долу).~~

~~В случай, че вътреутробните контракции са продължителни или силни, Вашият лекар или медицинска сестра може да спре приложението на Misodel. Ако контракциите продължават след отстраняване на Misodel, може да бъде приложено токолитично лечение, което ще забави контракциите.~~

Мизодел може да предизвика силни и продължителни маточни контракции. По тази причина прилагането на Мизодел се провежда под непосредствено наблюдение, за да се гарантира, че Мизодел се отстранява възможно най-рано. Понякога е необходимо да се добави друго лекарство (токолитично лечение), което в повечето случаи ще доведе до отслабване на контракциите.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	януари 2017 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	11 март 2017 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	10 май 2017 г.

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti/ aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) misoprostolu (gynekologická indikace – indukce porodu) v síle 200 mikrogramů a jako vaginální inzert byly přijaty tyto vědecké závěry: Výbor PRAC uvedl, že ve studii Miso-Obs-303 nežádoucí účinek léku „děložní tachysystolie" neodezněl při použití tokolýzy u 5 (0,7 %) subjektů. Na základě této informace je možno dospět k závěru, že excesivní děložní tachysystolie, která nemusí odpovídat na tokolytickou léčbu, je ve skutečnosti kauzálně spojena s použitím přípravku Misodel, a to i v situaci správného použití podle souhrnu údajů o přípravku (SPC). Toto pozorování dále podporuje několik post-marketingových případů. Výbor PRAC je toho názoru, že jde o nový aspekt známého nežádoucího účinku, a doporučuje posílit stávající varování v části 4.4 SPC o riziko excesivní děložní tachysystolie, která nemusí odpovídat na tokolytickou léčbu, i když je Misodel použit správně a v souladu se SPC.

Výbor PRAC tudíž s přihlédnutím k údajům uvedeným v přezkoumané zprávě PSUR Misodel 200 mcg vaginální inzert dospěl k názoru, že změny v informacích o přípravku u léčivých přípravků obsahujících 200 mcg misoprostolu ve formě vaginálního inzertu v indikaci indukce porodu jsou nezbytné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se misoprostolu (gynekologická indikace – indukce porodu) skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího/ / léčivých přípravků obsahujících misoprostol (gynekologická indikace – indukce porodu) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem misoprostol (gynekologická indikace – indukce porodu) nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky registrované na vnitrostátní úrovni

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- **Bod 4.4.**

Upozornění by se mělo upravit následovně:

~~Misodel může vést k nadměrné stimulaci dělohy v případě, že je ponechán in situ po začátku aktivní děložní činnosti (viz bod 4.9).~~

~~Odstraňte vaginální inzert při prolongovaných nebo nadměrně silných děložních kontrakcích nebo při klinických známkách zhoršení stavu matky nebo plodu. Pokračují-li nadměrně silné děložní stahy po vyjmutí léku, je třeba zvážit zahájení tokolytické léčby.~~

Misodel může způsobit excesivní děložní tachysystolii, která nemusí odpovídat na tokolytickou léčbu. Je nezbytné provádět pečlivé monitorování, aby se zajistilo okamžité vynětí vaginálního inzertu při začátku porodu nebo pokud budou děložní stahy déle trvající nebo excesivní, nebo pokud dojde ke klinickým obavám o matku nebo dítě.

Příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Misodel používat

Upozornění a opatření

~~Misodel může způsobit nadměrně silnou děložní činnost, pokud je ponechán v místě zavedení po začátku porodu (viz „Jestliže jste použila více přípravku Misodel, než jste měla“ níže).~~

~~V případě, že stahy dělohy trvají déle, než je obvyklé nebo jsou silné, nebo když bude mít Váš lékař nebo zdravotní sestra obavy o Vás nebo Vaše dítě, bude Misodel vyjmut. Budou-li stahy dělohy pokračovat po vyjmutí přípravku Misodel, může být podán tokolytický lék, který zpomalí Vaše stahy.~~

Misodel může způsobit silné a déletrvající děložní stahy. Použití přípravku Misodel je proto pečlivě monitorováno, aby se zajistilo, že Misodel bude odstraněn co nejdříve. Někdy je nezbytné přidat jiný lék (tokolytickou léčbu), což ve většině případů povede k ustoupení stahů.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v lednu 2017
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	11. března 2017
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	10. května 2017

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for lægemidler indeholdende misoprostol (gynækologisk indikation – induktion af fødsel) 200 mikrogram, vaginalindlæg blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

PRAC noterer, at i Miso-Obs-303 studiet, har bivirkning 'uterin tacysystoli' ikke aftaget ved brug af tocolyse i 5 (0,7%) af forsøgspersonerne. Fra denne information, kan det afledes, at uterin hyperstimulation (tacysystoli) som ikke kan reagere på tokolytisk behandling faktisk er kausalt forbundet med brugen af Misodel, selv under omstændigheder med korrekt anvendelse ifølge produktresumé (SmPC). Et fåtal post-marketing tilfælde støtter yderligere denne observation. PRAC mener, at dette er et nyt aspekt af en kendt bivirkning, og anbefaler at styrke den eksisterende advarsel i afsnit 4.4 i produktresuméet om risikoen for uterin hyperstimulation, der ikke kan reagere på tokolytisk behandling, selv når Misodel anvendes korrekt, og i overensstemmelse med produktresumeet.
Derfor vurderede PRAC, i betragtning af de fremlagte oplysninger i gennemgået PSUR for Misodel 200 mikrog vaginalindlæg, at ændringer i produktinformationen for lægemidler indeholdende misoprostol 200 mikrog vaginalindlæg til indikation induktion af fødsel var berettigede.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for misoprostol (gynækologisk indikation – induktion af fødsel) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder misoprostol (gynækologisk indikation – induktion af fødsel) 200 mikrogram, vaginalindlæg, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende misoprostol (gynækologisk indikation – induktion af fødsel) 200 mikrogram, vaginalindlæg allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelserne for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeet (ny tekst med **<u>understregning og fed skrift</u>**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

~~Misodel kan forårsage hyperstimulation af uterus, hvis det forbliver i vagina efter fødslen er gået i gang (se pkt. 4.9).~~

~~Vaginalindlægget skal fjernes i tilfælde, hvor uterine kontraktionerne er langvarige eller svære, eller ved klinisk bekymring for moderen eller barnet. Hvis uterine kontraktionerne fortsætter efter lægemidlet er fjernet, bør tokolytisk behandling overvejes.~~

Misodel kan forårsage uterus hyperstimulation (takysystoli) som ikke nødvendigvis reagerer på en tokolytisk behandling. Nøje overvågning er nødvendig for at sikre en øjeblikkelig fjernelse af vaginalindlægget ved start af aktiv fødsel eller hvis de uterine kontraktioner er langvarige eller svære, eller ved klinisk bekymring for moderen eller barnet.

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Misodel

Advarsler og forsigtighedsregler

~~Misodel kan forårsage kraftig stimulation af livmoderen, hvis det forbliver i skeden efter fødslen er gået i gang (se "Hvis du har brugt for meget Misodel" nedenfor).~~

~~Misodel vil blive fjernet i tilfælde, hvor veerne er langvarige eller kraftige, eller hvis lægen eller sygeplejersken er bekymret for dig eller dit barn. Hvis veerne fortsætter efter Misodel er fjernet, kan der gives tokolytisk behandling, som vil bremse veerne.~~

Misodel kan forårsage kraftige og langvarige veer. Brugen af Misodel overvåges derfor nøje for at sikre, at Misodel fjernes så tidligt som muligt. Nogle gange er det nødvendigt at tilføje en anden medicinsk behandling (tokolytisk behandling), som i de fleste tilfælde vil hæmme veerne.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde januar 2017
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	11/03/2017
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	11/05/2017

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Arzneimittel mit dem Wirkstoff Misoprostol (gynäkologische Indikation – Einleitung der Wehen) 200 Mikrogramm in der Darreichungsform Vaginalinsert wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Der PRAC hat festgestellt, dass die Nebenwirkung „uterine Tachysystole“ in der Studie Miso-Obs-303 bei 5 (0,7 %) der Probandinnen unter Tokolyse nicht abgeklungen ist. Aus dieser Information lässt sich feststellen, dass eine exzessive uterine Tachysystole, die möglicherweise nicht auf eine tokolytische Behandlung anspricht, tatsächlich kausal mit der Anwendung von Misodel zusammenhängt, auch wenn dieses korrekt entsprechend der Zusammenfassung der Informationen des Arzneimittels (SmPC) angewendet wird. Einige Post-Marketing-Fälle unterstützen diese Beobachtung zusätzlich. Der PRAC betrachtet dies als einen neuen Aspekt einer bekannten Nebenwirkung und empfiehlt eine Verstärkung des bestehenden Warnhinweises in Abschnitt 4.4 der SmPC über das Risiko einer exzessiven uterinen Tachysystole, die möglicherweise nicht auf eine tokolytische Behandlung anspricht, auch wenn Misodel korrekt und entsprechend der SmPC angewendet wird.

In Anbetracht der Daten aus dem geprüften PSUR für Misodel 200 µg Vaginalinsert erachtet der PRAC deshalb Änderungen der Produktinformation von Arzneimitteln mit Misoprostol 200 µg in der Darreichungsform Vaginalinsert für die Indikation „Einleitung der Wehen“ als gerechtfertigt.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Misoprostol (gynäkologische Indikation – Einleitung der Wehen) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel mit Misoprostol (gynäkologische Indikation – zur Einleitung der Wehen) 200 µg in der Darreichungsform Vaginalinsert vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel mit Misoprostol (gynäkologische Indikation – Einleitung der Wehen) 200 µg in der Darreichungsform Vaginalinsert derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis ist wie folgt zu überarbeiten:

~~Misodel kann eine exzessive uterine Stimulation auslösen, wenn es nach Einsetzen der Wehen *in situ* belassen wird (siehe Abschnitt 4.9).~~

~~Wenn die Uteruskontraktionen lange anhalten oder übermäßig stark sind oder wenn Anzeichen für Komplikationen bei der Mutter oder dem Ungeborenen bestehen, ist das vaginale Wirkstofffreisetzungssystem zu entfernen. Sollten die übermäßig starken Uteruskontraktionen nach Entfernung des Arzneimittels fortbestehen, ist eine tokolytische Behandlung in Erwägung zu ziehen.~~

Misodel kann eine exzessive uterine Tachysystole auslösen, die möglicherweise nicht auf eine tokolytische Behandlung anspricht. Eine engmaschige Überwachung ist notwendig, um das sofortige Entfernen des vaginalen Wirkstofffreisetzungssystems unmittelbar nach Einsetzen der Wehen, bei lang anhaltenden oder übermäßig starken Uteruskontraktionen oder bei Anzeichen für Komplikationen bei der Mutter oder dem Ungeborenen sicherzustellen.

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Misodel beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

~~Misodel kann eine starke Stimulation der Gebärmutter verursachen, wenn es nach Einsetzen der Wehen nicht entfernt wird (siehe unten: „Wenn Sie eine größere Menge von Misodel angewendet haben, als Sie sollten“).~~

~~Falls Ihre Wehen langanhaltend oder stark sind oder Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Sorge um Sie oder Ihr Kind hat, wird Misodel entfernt. Wenn die Wehen nach der Entfernung von Misodel anhalten, kann eine wehenhemmende Behandlung begonnen werden, die Ihre Wehen verlangsamen wird.~~

Misodel kann starke und langanhaltende Wehen verursachen. Deshalb wird Misodel unter engmaschiger Überwachung angewendet, um sicherzustellen, dass es so früh wie möglich entfernt wird. Manchmal ist es notwendig, zusätzliche Medikamente anzuwenden (wehenhemmende Behandlung), die die Wehen in den meisten Fällen lösen werden.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2017
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	11.03.2017
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	10.05.2017

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη μισοπροστόλη (γυναικολογική ένδειξη - πρόκληση τοκετού) 200 μικρογραμμάρια σύστημα για ενδοκολπική χορήγηση, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σημειώνει ότι στη μελέτη Miso-Obs-303, η ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου «ταχυσυστολή της μήτρας» δεν υποχώρησε με τη χρήση τοκολυτικής θεραπείας σε 5 (0,7%) εκ των ατόμων της μελέτης. Από τις πληροφορίες αυτές, μπορεί να συναχθεί ότι η υπερβολική ταχυσυστολή της μήτρας που ενδεχομένως να μην ανταποκρίνεται σε τοκολυτική θεραπεία σχετίζεται στην πραγματικότητα αιτιολογικά με τη χρήση του Misodel, ακόμη και υπό συνθήκες ορθής χρήσης σύμφωνα με την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ). Μερικά περιστατικά μετά την κυκλοφορία του προϊόντος υποστηρίζουν περαιτέρω την παρατήρηση αυτή. Η PRAC θεωρεί ότι πρόκειται για μια νέα πτυχή μιας γνωστής ανεπιθύμητης ενέργειας, και συστήνει την ενίσχυση της υφιστάμενης προειδοποίησης στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ σχετικά με τον κίνδυνο υπερβολικής ταχυσυστολής της μήτρας, η οποία ενδεχομένως να μην ανταποκρίνεται σε τοκολυτική θεραπεία, ακόμα και όταν το Misodel χρησιμοποιείται ορθά και σύμφωνα με την ΠΧΠ.

Ως εκ τούτου, λαμβανομένων υπόψη των δεδομένων που παρουσιάζονται στην εξετασθείσα ΕΠΠΑ του Misodel 200 mcg σύστημα για ενδοκολπική χορήγηση, η PRAC έκρινε ότι οι αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μισοπροστόλη 200 mcg σύστημα για ενδοκολπική χορήγηση για την ένδειξη της πρόκλησης τοκετού ήταν δικαιολογημένες.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη μισοπροστόλη (γυναικολογική ένδειξη - πρόκληση τοκετού), η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) μισοπροστόλη (γυναικολογική ένδειξη - πρόκληση τοκετού) ως 200 mcg σύστημα για ενδοκολπική χορήγηση παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μισοπροστόλη (γυναικολογική ένδειξη - πρόκληση τοκετού) ως 200 mcg σύστημα για ενδοκολπική χορήγηση και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με **υπογράμμιση και έντονη γραφή**, διαγεγραμμένο κείμενο με ~~διακριτή διαγραφή~~)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφο 4.4

Η προειδόποιηση πρέπει να αναθεωρηθεί ως ακολούθως:

~~Το Misodel μπορεί να προκαλέσει υπερβολική διέγερση της μήτρας εφόσον παραμείνει στη θέση του μετά την έναρξη του ενεργού τοκετού (βλ. παράγραφο 4.9).~~

~~Αν οι συσπάσεις της μήτρας είναι παρατεταμένες ή υπερβολικές, ή υπάρχει μια κλινική ένδειξη για τη μητέρα ή το μωρό, αφαιρέστε το σύστημα ενδοκολπικής χορήγησης. Εάν οι υπερβολικές συσπάσεις της μήτρας συνεχίζονται και μετά την αφαίρεση του φαρμάκου, πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση τοκολυτικών θεραπειών.~~

Το Misodel μπορεί να προκαλέσει υπερβολική ταχυσυστολή της μήτρας η οποία ενδεχομένως να μην ανταποκρίνεται σε τοκολυτική θεραπεία. Απαιτείται στενή παρακολούθηση ώστε να διασφαλιστεί η απομάκρυνση του συστήματος ενδοκολπικής χορήγησης αμέσως με την έναρξη του τοκετού ή εάν οι συσπάσεις της μήτρας είναι παρατεταμένες ή υπερβολικές, ή εάν υπάρχει κλινικός προβληματισμός για τη μητέρα ή το μωρό.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να σας χορηγηθεί το Misodel

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

~~Το Misodel μπορεί να προκαλέσει έντονη διέγερση της μήτρας εφόσον παραμείνει στη θέση του μετά την έναρξη του τοκετού (βλ. «Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Misodel από την κανονική» παρακάτω).~~

~~Σε περίπτωση που οι συσπάσεις της μήτρας είναι παρατεταμένες ή ισχυρές ή εάν ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας ανησυχεί για εσάς ή το μωρό σας, το Misodel θα αφαιρεθεί. Εάν οι συσπάσεις της μήτρας συνεχίζονται και μετά την αφαίρεση του Misodel, μπορεί να χορηγηθεί τοκολυτική θεραπεία η οποία θα επιβραδύνει τις συσπάσεις σας.~~

Το Misodel μπορεί να προκαλέσει έντονες και παρατεταμένες συσπάσεις της μήτρας. Η χρήση του Misodel παρακολουθείται συνεπώς στενά ώστε να διασφαλίζεται ότι το Misodel θα αφαιρεθεί το ταχύτερο δυνατόν. Μερικές φορές είναι απαραίτητο να προστεθεί μια άλλη φαρμακευτική αγωγή (τοκολυτική θεραπεία), η οποία στις περισσότερες περιπτώσεις θα αντιμετωπίσει τις συσπάσεις.

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Ιανουάριος 2017
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	11 Μαρτίου 2017
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	10 Μαΐου 2017

Annex I

Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for the medicinal products containing misoprostol (gynaecological indication - labour induction) 200 microgram vaginal insert formulation, the scientific conclusions are as follows:

The PRAC noted that in the Miso-Obs-303 study, the adverse drug reaction ‘uterine tachysystole’ did not subside with the use of tocolysis in 5 (0.7 %) of the subjects. From this information, it can be settled that excessive uterine tachysystole that may not respond to tocolytic treatment is in fact causally associated with the use of Misodel, even under circumstances of correct use according to the summary of product characteristics (SmPC). A few of the post-marketing cases are in further support of this observation. The PRAC considers that this is a new aspect of a known adverse reaction, and recommends to reinforce the existing warning in section 4.4 of the SmPC about the risk of excessive uterine tachysystole which may not respond to tocolytic treatment, even when Misodel is used correctly and in accordance with the SmPC.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSUR of Misodel 200 mcg vaginal insert, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing misoprostol 200 mcg vaginal insert for indication labour induction were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for misoprostol (gynaecological indication - labour induction) the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing misoprostol (gynaecological indication - labour induction) as a 200 mcg vaginal insert formulation is unchanged subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing misoprostol (gynaecological indication - labour induction) as a 200 mcg vaginal insert formulation are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal product(s)

Amendments to be included in the relevant sections of the Product Information (new text **<u>underlined and in bold</u>**, deleted text ~~strike-through~~)

Summary of Product Characteristics

- Section 4.4

A warning should be revised as follows:

~~Misodel can cause excessive uterine stimulation if left in place after onset of active labour (see Section 4.9).~~

~~If uterine contractions are prolonged or excessive, or there is a clinical concern for the mother or baby, remove the vaginal delivery system. If excessive uterine contractions continue after drug removal, tocolytic treatments should be considered.~~

<u>Misodel can cause excessive uterine tachysystole that may not respond to tocolytic treatment. Close monitoring is needed in order to ensure removal of the vaginal delivery system immediately at onset of labour or if uterine contractions are prolonged or excessive or if there is a clinical concern for the mother or baby.</u>

Package Leaflet

2. What you need to know before you are given Misodel

Warnings and precautions

~~Misodel can cause strong womb stimulation if left in place after onset of labour (see "If you use more Misdodel than you should" below).~~

~~In case the womb contractions are prolonged or strong or your doctor or nurse is concerned for you or your baby, Misodel will be removed. If the womb contractions continue after removal of Misodel, tocolytic treatment may be given which will slow down your contractions.~~

<u>Misodel can cause strong and prolonged womb contractions. The use of Misodel is therefore closely monitored to ensure that Misodel is removed as early as possible. Sometimes it is necessary to add another medication (tocolytic treatment), which in most cases will resolve the contractions.</u>

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para los medicamentos que contienen misoprostol (indicación ginecológica – inducción del parto) 200 mcg sistema de liberación vaginal, las conclusiones científicas son las siguientes:

El PRAC observó en el estudio Miso-Obs-303, que la reacción adversa "taquisistolia uterina" no disminuyó con el uso de tocólisis en 5 (0,7%) de las pacientes. De esta información se puede determinar que la taquisistolia uterina excesiva puede no responder al tratamiento tocolítico, este hecho se asocia causalmente al uso de Misodel, incluso bajo circunstancias de uso correcto según la Ficha Técnica (FT) autorizada. Algunos de los casos poscomercialización sirven de apoyo a esta observación. El PRAC considera que este es un aspecto nuevo de una reacción adversa conocida, y recomienda reforzar la advertencia ya existente en la sección 4.4 de la FT sobre el riesgo de taquisistolia uterina excesiva que puede no responder a tratamiento tocolítico, incluso cuando Misodel se utiliza de forma correcta y de acuerdo a su FT.

Por lo tanto, en vista de los datos presentados en el IPS revisado de Misodel 200 mcg sistema de liberación vaginal, el PRAC consideró que los cambios en la información de producto de los medicamentos que contienen misoprostol 200 mcg sistema de liberación vaginal en la indicación de inducción del parto, estaban justificados.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas realizadas por el PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para misoprostol (indicación ginecológica – inducción del parto), el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen misoprostol (indicación ginecológica – inducción del parto) 200 mcg sistema de liberación vaginal, no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen misoprostol (indicación ginecológica – inducción del parto) 200 mcg sistema de liberación vaginal y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s) por procedimiento nacional

<**Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto** (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~>

Ficha Técnica

- **Sección 4.4**

Se deben revisar las advertencias como se indica:

~~Misodel puede producir una estimulación uterina excesiva si se deja insertado tras el comienzo de la fase activa del parto (ver sección 4.9).~~

~~Si las contracciones son prolongadas o excesivas o si apareciera cualquier signo de complicación en la madre o el bebé, se extraerá el sistema de liberación vaginal. Si las contracciones uterinas excesivas continúan tras la extracción del medicamento, deberá considerarse el tratamiento con tocolíticos.~~

Misodel puede provocar taquisistolia uterina excesiva que puede no responder al tratamiento con tocolíticos. Se debe realizar una monitorización estrecha para asegurar la retirada del sistema de liberación vaginal inmediatamente al inicio del parto o si las contracciones uterinas son prolongadas o excesivas o si se produce una complicación clínica en la madre o el bebé.

Prospecto

2. Que necesita saber antes de que le administren Misodel

Advertencias y precauciones

~~Misodel puede causar una fuerte estimulación uterina si se deja puesto después de comenzar el parto (ver abajo "Si usa más Misodel del que debe").~~

~~En caso que las contracciones uterinas sean prolongadas o fuertes, el médico o matrona a su cargo o de su bebé, le extraerá Misodel. Si las contacciones uterinas continúan despues de extraer Misodel, deberán administrarle un tratamiento tocolítico que le ralentizará las contracciones.~~

Misodel puede producir contracciones uterinas fuertes y prolongadas. Por tanto, el uso de Misodel se debe vigilar estrechamente para asegurar que se retira lo antes posible. Algunas veces es necesario administrar otra medicación (tratamiento tocolítico), que en la mayoría de los casos solucionará las contracciones.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh	Reunión del CMDh de Enero 2017
Envío a las Autoridades Competentes Nacionales de las traducciones de los anexos del dictamen:	11/03/2017
Implementación de la posición por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	10/05/2017

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet toimeainena 200 mikrogrammi misoprostooli sisaldavate vaginaalsete ravimvormide (näidustustatud sünnituse esilekutsumiseks) perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et uuringus Miso-Obs-303 ei olnud viiel (0,7%) patsiendil ravimi kõrvaltoime „emaka tahhüsüstol“ tokolüüsi kasutamisel vähenenud. Selle alusel võib otsustada, et emaka ülemäärane tahhüsüstol, mis ei pruugi tokolüütilisele ravile alluda, on põhjuslikult seotud Misodeli kasutamisega, seda ka ravimi kasutamisel kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttega. Seda tähelepanekut toetavad lisaks ka mõned turuletulekujärgsed juhud. Ravimiohutuse riskihindamise komitee peab seda teadaoleva kõrvaltoime uueks aspektiks ja soovitab tugevdada ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4 olemasolevat hoiatust emaka ülemäärase tahhüsüstoli, mis ei pruugi alluda tokolüütilisele ravile, tekkimise riski kohta ka juhul, kui Misodeli on kasutatud ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt.

Seega, võttes arvesse Misodel 200 mikrogrammi vaginaalse ravimvormi kohta perioodilises ohutusaruandes esitatud andmeid, pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee vajalikuks teha sünnituse esilekutsumiseks näidustatud 200 mikrogrammi misoprostooli sisaldavate vaginaalse ravimvormi ravimiteabes muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Misoprostooli (näidustatud sünnituse esilekutsumiseks) kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et (sünnituse esilekutsumiseks näidustatud) 200 mikrogrammi misoprostooli sisaldava vaginaalse ravimvormi kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele (sünnituse esilekutsumiseks näidustatud) 200 mikrogrammi misoprostooli sisaldavatele vaginaalsetele ravimvormidele, soovitab inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst **alla joonitud ja paksus kirjas**, kustutatud tekst ~~läbi kriipsutatud~~)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Hoiatust tuleb muuta järgmiselt:

~~Misodel võib põhjustada tugevat emaka stimulatsiooni, kui seda ei eemaldata sünnitegevuse alguses (vt lõik 4.9).~~

~~Kui emaka kontraktsioonid on pikaajalised või ülemäärased või ema või lapse kliiniline seisund on murettekitav, tuleb vaginaalravivahend eemaldada. Kui ülemäärased kontraktsioonid jätkuvad pärast ravimi eemaldamist, tuleb kaaluda tokolüütilise ravi kasutamist.~~

Misodel võib põhjustada ülemäärast emaka tahhüsüstolit, mis ei pruugi alluda tokolüütilisele ravile. Patsienti tuleb hoolikalt jälgida ja eemaldada vaginaalravivahend vajadusel kohe sünnituse algul või kui emaka kokkutõmbed on pikaajalised või ülemäärased või kui ema või lapse kliiniline seisund on murettekitav.

Pakendi infoleht

2. Mida on vaja teada enne Misodeli saamist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

~~Misodel võib põhjustada tugevat emaka stimulatsiooni, kui seda ei eemaldata sünnitustegevuse alguses (vt allpool "Kui te kasutate Misodel'i rohkem kui ette nähtud").~~

~~Misodel eemaldatakse, kui emaka kokkutõmbed on pikaajalised või tugevad või arst või meditsiiniõde on mures teie või teie lapse pärast. Kui emaka kokkutõmbed jätkuvad pärast Misodel'i eemaldamist, võidakse teha tokolüütilist ravi, mis aeglustab emaka kokkutõmbeid.~~

Misodel võib põhjustada emaka tugevaid ja pikaajalisi kokkutõmbeid. Seetõttu jälgitakse Misodel'i kasutamist hoolikalt, et tagada Misodel'i võimalikult varajane eemaldamine. Mõnikord on vaja lisada teist ravimit (tokolüütilist ravi), mis enamikul juhtudel leevendab kokkutõmbeid.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek jaanuaris 2017
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	11. märts 2017
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	10. mai 2017

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt emättimeen asetettavia 200 mikrog misoprostolia sisältäviä lääkevalmisteita, (gynekologinen indikaatio – synnytyksen käynnistäminen) koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

PRAC huomioi, että Miso-Obs-303 tutkimuksessa haittavaikutus ”kohdun takysystolia” ei rauhoittunut tokolyyttihoidolla 5:llä (0,7 %:lla) tutkittavista. Tästä tiedosta voidaan vetää johtopäätös, että voimakkaalla kohdun takysystolialla (liiallisella ja tiheällä supistelulla), joka ei välttämättä rauhoitu tokolyyttihoidolla, on syy-yhteysMisodelin käyttöön, myös silloin kun valmistetta on käytetty oikein, valmisteyhteenvedon (SmPC:n) mukaisesti. Myyntiluvan saamisen jälkeen on saatu muutama tapausraportti tukemaan tätä huomiota. PRAC arvioi, että tämä on uusi puoli aiemmin havaitusta haittavaikutuksesta ja suosittelee vahvistamaan valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4. olevaa varoitusta tokolyyttihoitoon reagoimattomasta kohdun liiallisesta ja tiheästä supistelusta, kun valmistetta on käytetty oikein valmisteyhteenvedon mukaisesti.

Tämän vuoksi Misodel 200 mikrog emättimeen asetettavan lääkemuodon PSURissa olleen tiedon perusteella PRAC pitää synnytyksen käynnistämiseen indikoitujen, 200 mikrog misodelia sisältävien valmisteiden valmisteyhteenvetoon esitettyjä muutoksia perusteltuina.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinointiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Misoprostolia (gynekologinen indikaatio – synnytyksen käynnistäminen) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että 200 mikrogrammaa misoprostolia (gynekologinen indikaatio – synnytyksen käynnistäminen) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin emättimeen asetettavia 200 mikrogrammaa misoprostolia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

<**Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset** (uusi teksti on **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)>

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Varoitus täytyy muotoilla uudelleen seuraavasti:

~~Misodel voi aiheuttaa voimakasta kohdun stimulaatiota, mikäli se jätetään paikoilleen varsinaisen synnytyksen käynnistyttyä (ks. kohta 4.9).~~

~~Jos kohdun supistukset pitkittyvät tai ovat liian voimakkaita tai kliininen huoli äidin tai lapsen turvallisuudesta on aiheellinen, valmiste tulee poistaa. Mikäli liian voimakkaat kohdun supistukset jatkuvat poistamisen jälkeen, tulee harkita tokolyyttien käyttöä.~~

Misodel saattaa aiheuttaa kohdun liiallista ja tiheää supistelua, joka ei välttämättä rauhoitu tokolyyttihoidolla. Huolellinen seuranta on tarpeen, jotta voidaan varmistua että depotlääkevalmiste poistetaan heti kun synnytys käynnistyy tai jos supistukset pitkittyvät tai ovat liian voimakkaita, tai jos äidin tai lapsen tila on kliinisesti huolestuttava

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin käytät Misodel-valmistetta

Varoitukset ja varotoimet

~~Misodel voi stimuloida kohtua voimakkaasti, jos se jätetään paikoilleen synnytyksen käynnistymisen jälkeen (ks. jäljempänä kohta “Jos käytät enemmän Misodel-valmistetta kuin sinun pitäisi”).~~

~~Jos kohdun supistukset pitkittyvät tai ovat voimakkaita tai lääkäri tai sairaanhoitaja ovat huolissaan sinun tai vauvasi puolesta, Misodel poistetaan. Jos kohdun supistelut jatkuvat Misodel-valmisteen poistamisen jälkeen, sinulle voidaan antaa supistuksia hillitseviä lääkeaineita.~~

Misodel voi aiheuttaa voimakkaita ja pitkittyneitä kohdun supistuksia. Misodelin käyttöä on tämän vuoksi seurattava tarkasti, jotta voidaan varmistaa Misodelin poistaminen heti kun se näyttää tarpeelliselta. Joissain tapauksissa on tarpeen käyttää lisäksi toista lääkitystä (tokolyyttistä hoitoa), joka useimmissa tapauksissa helpottaa supistuksia.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous tammikuu 2017
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	11.3.2017
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	10.5.2017

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le misoprostol (indication gynécologique – déclenchement du travail) 200 microgrammes, système de diffusion vaginal, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Le PRAC note que dans l'étude Miso-Obs-303, l'évènement indésirable « hypercinésie utérine (tachysystole) » n'a pas cessé après l'utilisation de tocolytiques chez 5 (0,7 %) des sujets. De cette information, il peut être établi qu'une hypercinésie utérine (tachysystole) excessive ne répondant pas à un traitement tocolytique est de fait causalement associée à l'utilisation de Misodel, même en cas d'utilisation conforme au résumé des caractéristiques du produit (RCP). Quelques-uns des événements post commercialisation rapportés viennent à l'appui de cette observation. Le PRAC considère qu'il s'agit d'un nouvel aspect d'un effet indésirable attendu et recommande de renforcer la précaution actuelle dans la rubrique 4.4 du RCP sur le risque d'hypercinésie utérine (tachysystole) excessive qui peuvent ne pas répondre à un traitement tocolytique même lorsque Misodel est utilisé correctement et conformément au résumé des caractéristiques du produit.

Compte tenu des données présentées dans le PSUR de Misodel 200 microgrammes, système de diffusion vaginal, évalué, le PRAC a estimé que des modifications de l'information sur le produit des médicaments contenant du misoprostol 200 microgrammes, système de diffusion vaginal, dans l'indication déclenchement du travail étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au misoprostol (indication gynécologique – déclenchement du travail) le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du misoprostol (indication gynécologique – déclenchement du travail) 200 microgrammes système de diffusion vaginal, demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées de l'information sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du misoprostol (indication gynécologique – déclenchement du travail) 200 microgrammes système de diffusion vaginal sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé ~~est barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Une précaution doit être modifiée comme suit :

~~Misodel est susceptible d'entraîner une stimulation excessive de l'utérus s'il est laissé en place après le début de la phase active du travail (voir rubrique 4.9).~~

~~En cas de contractions utérines prolongées ou excessives, ou s'il existe un risque pour la mère ou l'enfant, le dispositif de diffusion vaginal doit être retiré. Si les contractions utérines excessives se poursuivent après le retrait du dispositif, un traitement tocolytique doit être envisagé.~~

Misodel peut entrainer des hypercinésies utérines (tachysystoles) excessives qui peuvent ne pas répondre à un traitement tocolytique. Une surveillance accrue est requise afin de s'assurer du retrait immédiat du dispositif de diffusion vaginal dès que le travail a commencé, en cas de survenue de contractions utérines prolongées ou excessives ou de situations cliniques préoccupantes chez la mère ou le bébé.

Notice

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER MISODEL 200 Microgrammes, dispositif de diffusion vaginal ?

Faites attention avec Misodel:

~~Misodel peut entraîner une forte stimulation utérine s'il est laissé en place après le début du travail (voir « Si vous avez pris plus de Misodel que vous n'auriez dû» ci-dessous).~~

~~En cas de contractions utérines prolongées ou fortes, ou si votre médecin ou sage-femme s'inquiètent pour vous ou votre bébé, Misodel sera retiré. Si les contractions de l'utérus se poursuivent après le retrait de Misodel, un traitement tocolytique peut être donné ce qui ralentira vos contractions.~~

Misodel peut provoquer des contractions de l'utérus fortes et prolongées. L'utilisation de Misodel est donc étroitement surveillée pour s'assurer que Misodel soit retiré aussi vite que possible. Parfois il peut être nécessaire d'utiliser un autre médicament (traitement tocolytique), qui dans la plupart des cas va réduire les contractions.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de janvier 2017
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	11/03/2017
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	10/05/2017

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za mizoprostol (indikacija u ginekologiji - indukcija porođaja) 200 mikrograma, u obliku koji se umeće u rodnicu, znanstveni zaključci su sljedeći:

PRAC je primijetio da se u ispitivanju Miso-Obs-303 nuspojava lijeka „tahisistolija uterusa“ nije povukla uz upotrebu tokolize kod 5 (0,7%) ispitanika. Slijedom ovog podatka može se ustanoviti da prekomjerna tahisistolija uterusa koja možda neće reagirati na liječenje tokoliticima u stvari povezana s upotrebom Misodela, čak i u okolnostima pravilne primjene prema sažetku opisa svojstava lijeka (SmPC). Nekoliko slučajeva u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet dodatno ide u prilog ovom opažanju. PRAC smatra da je ovo novi aspekt poznate nuspojave i daje preporuku o pojačanju postojećeg upozorenja u dijelu 4.4. SmPC-ja o riziku od prekomjerne tahisistolije uterusa koja možda neće reagirati na liječenje tokoliticima, čak i kad je Misodel primijenjen ispravno i u skladu s navodima u SmPC-ju.

Prema tome, u svjetlu podataka izloženih u pregledanom PSUR-u za Misodel 200 µg vaginalni umetak, PRAC smatra da su opravdane promjene u informacijama o lijekovima koji sadrže mizoprostol 200 µg vaginalni umetak s indikacijom indukcije porođaja.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za mizoprostol (indikacija u ginekologiji- indukcija porođaja), CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) mizoprostol (indikacija u ginekologiji- indukcija porođaja) 200 mikrograma, u obliku koji se umeće u rodnicu, nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove koji sadrže mizoprostol (indikacija u ginekologiji- indukcija porođaja) 200 mikrograma, u obliku koji se umeće u rodnicu trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~precrtan~~

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Upozorenje se mijenja na sljedeći način:

~~Misodel može prouzročiti pretjeranu stimulaciju uterusa ukoliko se ne ukloni nakon što je porođaj započeo (vidjeti dio 4.9.)~~

~~Ukoliko su kontrakcije uterusa produžene ili prekomjerne ili postoji klinička zabrinutost za majku ili dijete, uklonite lijek koji je umetnut u rodnicu. Ukoliko se prekomjerne kontrakcije uterusa nastave nakon ukljanjanja lijeka, treba razmotriti liječenje tokoliticima.~~

Misodel može prouzročiti prekomjernu tahisistoliju uterusa koja možda neće reagirati na liječenje tokoliticima. Potrebno je pomno praćenje kako bi se osiguralo uklanjanje lijeka koji je umetnut u rodnicu, čim počne porođaj ili kad su kontrakcije uterusa produžene ili prekomjerne ili postoji klinička zabrinutost za majku ili dijete.

Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego primijenite Misodel

Upozorenja i mjere opreza

~~Misodel može prouzročiti jak podražaj maternice ukoliko se ne ukloni čim počne porođaj (pogledajte niže u tekstu pod „Ako primijenite više Misodela nego što ste trebali“)~~

~~Ukoliko su kontrakcije maternice produžene ili prejake ili su liječnik ili medicinska sestra zabrinuti za Vas ili dijete, Misodel će biti uklonjen. Ukoliko se kontrakcije maternice nastave nakon uklanjanja Misodela, možda će započeti liječenje tokoliticima što će usporiti kontrakcije.~~

Misodel može prouzročiti snažne i produžene kontrakcije (stezanja) maternice. Zbog toga se primjena Misodela pomno nadzire kako bi se osiguralo uklanjanje Misodela što je ranije moguće. Ponekad je potrebno uključiti i drugi lijek (liječenje tokoliticima) koji će u većini slučajeva ublažiti kontrakcije.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u siječnju 2017.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	11. ožujka 2017.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	10. svibnja 2017.

I. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a mizoprosztol 200 mikrogramm hatóanyagot (nőgyógyászati indikáció – vajúdás indukálása) tartalmazó hüvelyben alkalmazott gyógyszerleadó rendszerre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A PRAC megjegyezte, hogy a Miso-Obs-303 vizsgálatban jelentkező túlzott méhösszehúzódás mellékhatás nem szűnt meg tocolysis alkalmazásakor sem 5 vizsgálati alanynál (0,7%). Ebből az adatból azt lehet megállapítani, hogy az olyan túlzott méhösszehúzódás, amely esetleg nem reagál a tocolyticus kezelésre, valójában ok-okozati összefüggésben van a Misodel alkalmazásával, még az alkalmazási előírásnak megfelelő használat körülményei között is. Van néhány, a forgalomba hozatalt követően észlelt eset is, amely alátámasztja ezt a megfigyelést. A PRAC úgy véli, hogy ez egy új szempont egy már ismert mellékhatás esetében. A PRAC azt javasolja, hogy az alkalmazási előírás 4.4 pontjában szereplő túlzott méhösszehúzódás előfordulásának veszélyét hangsúlyosabbá kell tenni, és ki kell emelni az olyan túlzott méhösszehúzódás előfordulásának lehetőségét, amely esetleg nem reagál a tocolyticus kezelésre, még a Misodel alkalmazási előírásnak megfelelő alkalmazása esetén sem.

Ezért a Misodel 200 mikrogramm hüvelyben alkalmazott gyógyszerleadó rendszernek az értékelt PSUR-ban benyújtott adataira való tekintettel a PRAC úgy véli, hogy a vajúdás indukálásának indikációjában a 200 mikrogramm mizoprosztolt tartalmazó hüvelyben alkalmazott gyógyszerleadó rendszer alkalmazási előírásán végrehajtott változások indokoltak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A mizoprosztolra (nőgyógyászati indikáció – vajúdás indukálása) vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a mizoprosztol 200 mikrogramm hatóanyagot (nőgyógyászati indikáció – vajúdás indukálása) tartalmazó hüvelyben alkalmazott gyógyszerleadó rendszer előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, 200 mikrogramm mizoprosztolt (nőgyógyászati indikáció – vajúdás indukálása) tartalmazó hüvelyben alkalmazott gyógyszerleadó rendszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

<**A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások** (az új szöveg **aláhúzva és vastag betűvel kiemelve**, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)>

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

A figyelmeztetéseket az alábbiak szerint kell átdolgozni.

A Misodel túlzott méh-összehúzódást okozhat, amely tocolyticus kezelésre nem reagál. Szoros megfigyelés szükséges azért, hogy a hüvelyben alkalmazott gyógyszerleadó eszközt a szülés megindulásakor vagy, ha a méh-összehúzódások elhúzódnak vagy túlzottakká válnak vagy, ha az anya vagy gyermek szempontjából klinikailag indokolt, azonnal eltávolítsák.

Betegtájékoztató

- Tudnivalók a Misodel alkalmazása előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Misodel erős és elhúzódó méh-összehúzódásokat okozhat. Ezért a Misodel alkalmazását szorosan ellenőrzik azért, hogy a Misodelt amilyen hamar csak lehet, eltávolítsák. Adott esettben szükségessé válhat, hogy más gyógyszert adjanak (tokolitikus kezelés), amely a legtöbb esetben megszünteti az összehúzódásokat.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2017. januári CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2017. március 11.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2017. május 10.

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir misoprostol (ábending, kvensjúkdómar – kemur af stað fæðingu) 200 míkróg skeiðarinnlegg eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

PRAC veitti því athygli að í rannsókninni Miso-Obs-303 dró legslakandi meðferð ekki úr aukaverkuninni oförvun legs hjá 5 (0,7 %) kvennanna. Út frá þessum upplýsingum er hægt að fastsetja að mikil oförvun legs sem hugsanlega svarar ekki legslakandi meðferð tengist í raun notkun Misodel, jafnvel þegar skilyrðum um rétta notkun er fullnægt samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC). Fáein tilvikanna sem komu fram eftir markaðssetningu renna stoðum undir þessa skoðun. PRAC telur að þetta sé ný hlið á þekktri aukaverkun og mælir með því að varnaðarorðin sem fyrir eru í kafla 4.4 í SmPC verði efld, þar sem fram kemur hætta á mikilli oförvun legs sem hugsanlega svarar ekki legslakandi meðferð, jafnvel þótt rétt sé að notkun Misodel staðið og í samræmi við SmPC.

Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga í PSUR fyrir Misodel 200 míkróg skeiðarinnlegg telur PRAC því að breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda misoprostol 200 míkróg, skeiðarinnlegg til þess að koma af stað fæðingu, séu réttmætar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir misoprostol (ábending, kvensjúkdómar – kemur af stað fæðingu) telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda misoprostol (ábending, kvensjúkdómar – kemur af stað fæðingu) sem 200 míkróg skeiðarinnlegg, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda misoprostol (ábending, kvensjúkdómar – kemur af stað fæðingu) sem 200 míkróg skeiðarinnlegg og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður,** texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

Varnaðarorð á að uppfæra samkvæmt eftirfarandi:

~~Misodel getur valdið oförvun legs ef það er ekki fjarlægt þegar fæðing er komin af stað (sjá kafla 4.9).~~

~~Ef samdrættir í legi eru langvinnir eða of öflugir eða ef áhyggjur af klínísku ástandi móður eða barns koma fram skal fjarlægja skeiðarinnleggið. Ef samdrættir halda áfram að vera of öflugir eftir að lyfið hefur verið fjarlægt skal íhuga notkun legslakandi (tocolytic) lyfja.~~

Misodel getur valdið mikilli oförvun legs sem ekki er víst að svari legslakandi meðferð. Náið eftirlit er nauðsynlegt til þess að tryggja að skeiðarinnleggið sé fjarlægt um leið og fæðingarhríðir hefjast eða ef samdrættir í legi eru langvinnir eða öflugir eða vegna klínískra vandamála hjá móður eða barni.

Fylgiseðill

2. Áður en byrjað er að nota Misodel

Varnaðarorð og varúðarreglur

~~Misodel getur valdið mikilli örvun í legi ef það er ekki fjarlægt þegar fæðing er farin af stað (sjá „Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um“ hér fyrir neðan).~~

~~Ef samdrættir í legi eru langvinnir eða öflugir eða læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn hafa áhyggjur af þér eða barninu verður Misodel fjarlægt. Ef samdrættirnir halda áfram eftir að Misodel hefur verið fjarlægt má gefa legslakandi meðferð til að hægja á samdráttunum.~~

Misodel getur valdið öflugum og langvinnum legsamdrætti. Því þarf að fylgjast náið með notkun Misodel til þess að tryggja að Misodel sé fjarlægt eins fljótt og mögulegt er. Stundum er nauðsynlegt að bæta öðru lyfi við (legslakandi meðferð) sem í flestum tilvikum upphefur legsamdráttinn.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur í janúar 2017
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	11. mars 2017
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	10. maí 2017

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell' autorizzazione all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per le specialità medicinali contenenti misoprostolo (indicazione in ginecologia – induzione del travaglio) nella formulazione dispositivo vaginale 200 microgrammi, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

ll PRAC ha evidenziato che, nello studio Miso-Obs-303, in 5 soggetti (0,7%), la reazione avversa 'tachisistole uterina' non è diminuita con l'uso di tocolitici. Da questa informazione, si può convenire che l'eccessiva tachisistole uterina non rispondente al trattamento tocolitico è di fatto causalmente associata all'uso di Mysodelle, anche in circostanze di utilizzo corretto secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP). Alcuni casi post-marketing sostengono ulteriormente questa osservazione. Il PRAC ritiene che questo sia un nuovo aspetto della reazione avversa nota, e raccomanda di rafforzare l'avvertenza presente nella sezione 4.4 del RCP circa il rischio di eccessiva tachisistole uterina che potrebbe non rispondere al trattamento con farmaci tocolitici, anche quando Mysodelle sia utilizzato correttamente e secondo quanto riportato nel RCP.

Pertanto, alla luce dei dati presentati nello PSUR, oggetto di revisione, di Mysodelle 200 mcg dispositivo vaginale, il PRAC ha ritenuto che debbano essere garantite le modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti misoprostolo 200 mcg in dispositivo vaginale per l’indicazione induzione del travaglio.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell’autorizzazione all’immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche sul misoprostolo (indicazione in ginecologia – induzione del travaglio), il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/dei medicinale/i contenente/i misoprostolo (indicazione in ginecologia – induzione del travaglio) nella formulazione dispositivo vaginale 200 mcg, sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all’immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all’immissione in commercio relative ad altri medicinali contenenti misoprostolo (indicazione in ginecologia – induzione del travaglio) nella formulazione dispositivo vaginale 200 mcg, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del/i medicinale/i autorizzato/i a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto,** testo eliminato ~~barrato~~**)**

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Modificare un'avvertenza come segue:

~~Mysodelle può causare una stimolazione uterina eccessiva se lasciato in loco dopo l'inizio della fase attiva del travaglio (vedere paragrafo 4.9).~~

~~Se le contrazioni uterine sono prolungate o eccessive, o se sorgono preoccupazioni cliniche per la madre o il feto, rimuovere il dispositivo vaginale. Se dopo la rimozione del farmaco le contrazioni uterine eccessive continuano, si deve prendere in considerazione il trattamento con tocolitici.~~

Mysodelle può causare tachisistole uterina eccessiva che potrebbe non rispondere al trattamento con tocolitici. E' necessario uno stretto monitoraggio per assicurare l'immediata rimozione del dispositivo vaginale all'inizio del parto o se le contrazioni uterine sono prolungate o eccessive o in caso di timori per le condizioni cliniche della madre o del bambino.

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di usare Mysodelle

Avvertenze e precauzioni

~~Mysodelle può causare una forte stimolazione uterina se lasciato in loco dopo l'inizio del travaglio (vedere il paragrafo "Se usa più Mysodelle di quanto deve").~~

~~Nel caso in cui le contrazioni uterine siano prolungate o forti o il medico o l'infermiere siano preoccupati per lei o il suo bambino, Mysodelle sarà rimosso. Se le contrazioni uterine continuano dopo la rimozione di Mysodelle, potrà essere somministrato un trattamento tocolitico che diminuirà le sue contrazioni~~

Mysodelle può causare contrazioni forti e prolungate dell'utero. L'uso di Mysodelle è perciò tenuto sotto stretto controllo per assicurare la sua rimozione nel più breve tempo possibile. A volte è necessario aggiungere un altro medicinale (trattamento tocolitico), che nella maggior parte dei casi risolverà il problema delle contrazioni.

Allegato III

Tempistica per l’attuazione del presente parere

Tempistica per l’attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di Gennaio 2017
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	11 Marzo 2017
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio):	10 Maggio 2017

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra mizoprostolio (ginekologinė indikacija – gimdymo sužadinimas), periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad tyrimo Miso-Obs-303 metu taikant tokolizę 5 (0,7 %) tiriamosioms nesumažėjo nepageidaujama reakcija į vaistą „gimdos tachisistolija“. Remiantis šia informacija, galima daryti išvadą, kad per didelę gimdos tachisistoliją, kuri gali nepasiduoti gydymui tokolitikais, iš esmės sukelia Misodel vartojimas, net vartojant teisingai, vadovaujantis preparato charakteristikų santrauka (PCS). Šį pastebėjimą taip pat palaiko keli poregistraciniu laikotarpiu nustatyti atvejai. *PRAC* laikosi nuomonės, kad tai yra naujas žinomos nepageidaujamos reakcijos aspektas ir rekomenduoja pabrėžti PCS 4.4 skyriuje pateikiamą esamą įspėjimą apie per didelės gimdos tachisistolijos, kuri gali nepasiduoti gydymui tokolitikais, net Misodel vartojant teisingai, vadovaujantis PCS, riziką.

Todėl, atsižvelgiant į peržiūrėtame Misodel 200 μg vartojimo į makštį sistemos PASP pateikiamus duomenis, *PRAC* laikosi nuomonės, kad reikia padaryti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra mizoprostolio 200 μg vartojimo į makštį sistema, skirta gimdymo sužadinimo indikacijai, informacinių dokumentų pakeitimus.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl mizoprostolio (ginekologinė indikacija – gimdymo sužadinimas), *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra mizoprostolio (ginekologinė indikacija – gimdymo sužadinimas) mizoprostolio 200 μg vartojimo į makštį sistemos forma, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra mizoprostolio (ginekologinė indikacija – gimdymo sužadinimas) mizoprostolio 200 μg vartojimo į makštį sistemos forma, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – perbrauktas)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Reikia taip pataisyti įspėjimą:

~~Prasidėjus gimdymo veiklai neištrauktas Misodel gali sukelti per stiprią gimdos stimuliaciją (žr. 4.9 skyrių).~~

~~Jeigu gimdos susitraukimai trunka per ilgai, yra per stiprūs arba kliniškai įtariamas pavojus nėščiajai arba vaisiui, vartojimo į makštį sistemą ištraukite. Jeigu pašalinus vaistinį preparatą gimdos susitraukimai išlieka per stiprūs, svarstytina būtinybė taikyti gydymą tokolitikais.~~

Misodel gali sukelti per didelę gimdos tachisistoliją, kuri gali nepasiduoti gydymui tokolitikais. Reikia atidžiai stebėti vartojimą, siekiant užtikrinti, kad vartojimo į makštį sistema būtų ištraukta iš karto, kai prasideda gimdymas arba jeigu gimdos susitraukimai yra ilgi ar per stiprūs arba jeigu yra kliniškai reikšmingas pavojus motinai arba kūdikiui.

Pakuotės lapelis

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Misodel

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

~~Prasidėjus gimdymo veiklai neištrauktas Misodel gali sukelti per stiprią gimdos stimuliaciją (žr. „Ką daryti pavartojus per didelę Misodel dozę?“ toliau).~~

~~Jeigu gimdos susitraukimai trunka per ilgai, yra per stiprūs arba gydytojas ar slaugytojas nerimauja dėl Jūsų arba Jūsų vaiko, Misodel reikia ištraukti. Jeigu pašalinus Misodel gimdos susitraukimai išlieka, gali būti taikomas gydymas tokolitikais, kuris sulėtins gimdos susitraukimus.~~

Misodel gali sukelti stiprius ir ilgus gimdos susitraukimus. Todėl reikia atidžiai stebėti Misodel vartojimą, siekiant užtikrinti, kad Misodel būtų ištrauktas kiek galima anksčiau. Kartais reikia pridėti kitą vaistą (tokolitiką), kuris daugumoje atvejų sumažins susitraukimus.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas *CMD(h)*	2017 m. sausis *CMD(h)* posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2017 m. kovo 11 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2017 m. gegužės 10 d.

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par misoprostolu saturošu zāļu (ginekoloģiska indikācija – dzemdību ierosināšana) — 200 mikrogrami vaginālai ievadīšanai — periodiski atjaunotajiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi:

PRAC pamanīja, ka pētījumā Miso-Obs-303 nevēlamā zāļu blakusparādība "dzemdes tahisistolija" pēc tokolīzes izmantošanas nenorima 5 pētījuma dalībniecēm (0,7 %). No šīs informācijas var secināt, ka pārmērīga dzemdes tahisistolija, kas var nereaģēt uz tokolītisku terapiju, faktiski ir cēloniski saistīta ar Misodel izmantošanu pat pareizos, zāļu aprakstam atbilstošos lietošanas apstākļos. Šo novērojumu turklāt pastiprina daži gadījumi no pēcreģistrācijas pieredzes. *PRAC* uzskata, ka šis ir jauns zināmas nevēlamas blakusparādības aspekts, un iesaka papildināt pašreizējo brīdinājumu zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā par pārmērīgas dzemdes tahisistolijas risku, kas var nereaģēt uz tokolītisku terapiju, pat ja Misodel izmantošana bijusi pareiza un saskaņā ar zāļu aprakstu.

Tāpēc, ņemot vērā datus, kas iesniegti pārskatītajā Misodel 200 mikrogrami vaginālai ievadīšanai PADZ, *PRAC* uzskatīja, ka izmaiņas informācijā par zālēm, kas satur misoprostolu (200 mikrogrami vaginālai ievadīšanai), indikācijai "dzemdību ierosināšana" ir pamatotas.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par misoprostolu saturošu zāļu (ginekoloģiska indikācija — dzemdību ierosināšana), *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur misoprostolu (ginekoloģiska indikācija — dzemdību ierosināšana) 200 mikrogrami vaginālai ievadīšanai, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur misoprostolu (ginekoloģiska indikācija — dzemdību ierosināšana) 200 mikrogrami vaginālai ievadīšanai, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā,** dzēstais teksts ~~pārsvītrots~~)

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Brīdinājums jāpārstrādā šādi:

~~Misodel var izraisīt pārmērīgu dzemdes stimulāciju, ja to atstāj vietā pēc aktīvu dzemdību sākuma (skatīt 4.9. apakšpunktu).~~

~~Ja dzemdes kontrakcijas ir ilgstošas vai pārmērīgas vai ja ir klīniskas bažas par māti vai mazuli, izņemiet makstī ievietoto ievades sistēmu. Ja dzemdes pārmērīgas kontrakcijas pēc zāļu izņemšanas turpinās, jāapsver tokolītiska terapija.~~

Misodel var izraisīt pārmērīgu dzemdes tahisistoliju, kas var nereaģēt uz tokolītisku terapiju. Nepieciešama rūpīga uzraudzība, lai nodrošinātu vaginālās ievades sistēmas izņemšanu uzreiz pēc dzemdību sākšanās vai gadījumā, ja dzemdes kontrakcijas ir ilgstošas vai pārmērīgas, vai ja ir klīniskas bažas par māti vai bērnu.

Lietošanas instrukcija

2. Kas Jums jāzina pirms Misodel ievadīšanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

~~Misodel var izraisīt spēcīgu dzemdes stimulāciju, ja to atstāj vietā pēc aktīvu dzemdību sākuma (skatīt "Ja esat lietojusi Misdodel vairāk nekā noteikts" tālāk tekstā).~~

~~Gadījumā, ja dzemdes kontrakcijas būs ilgstošas vai pārmērīgas vai ja Jūsu ārstam vai medmāsai būs bažas par Jums vai Jūsu bērnu, Misodel tiks izņemts. Ja dzemdes pārmērīgas kontrakcijas pēc zāļu izņemšanas turpināsies, Jums, iespējams, dos tokolītiskus līdzekļus, kas palēninās kontrakcijas.~~

Misodel var izraisīt stipras un ilgstošas dzemdes kontrakcijas. Tāpēc Misodel lietošana tiek rūpīgi uzraudzīta, lai nodrošinātu, ka Misodel tiek izņemts iespējami agrīni. Dažkārt nepieciešams lietot citas zāles (tokolītisku terapiju), kas vairākumā gadījumu novērsīs kontrakcijas.

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana	2017. gada janvāra *CMDh* sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	11/03/2017
Vienošanās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	10/05/2017

Anness I

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għall-prodotti mediċinali li fihom misoprostol (indikazzjoni ġinekoloġika - induzzjoni tal-ħlas) formulazzjoni ta' inserzjoni vaġinali ta' 200 mikrogramma, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Il-PRAC innota li fl-istudju Miso-Obs-303, ir-reazzjoni avversa tal-mediċina 'tachysystole (kontrazzjonijiet frekwenti eċċessivi) tal-utru' ma naqsitx bl-użu ta' tokolożi f'5 (0.7%) mill-individwi. Minn din l-informazzjoni, wieħed jista' jikkonkludi li kontrazzjonijiet frekwenti eċċessivi li jistgħu ma jirrispondux għal kura tokolitika, huma fil-fatt assoċjati b'mod kawżali mal-użu ta' Misodel, anki taħt ċirkustanzi ta' użu korrett skont is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC). Ftit mill-każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq jikkonfermaw b'mod addizzjonali din l-osservazzjoni. Il-PRAC jikkunsidra li dan hu aspett ġdid ta' reazzjoni avversa magħrufa, u jirrakkomanda biex tissaħħaħ it-twissija eżistenti f'sezzjoni 4.4 tal-SmPC dwar ir-riskju ta' kontrazzjonijiet frekwenti eċċessivi li jistgħu ma jirrispondux għal kura tokolitika, anki meta Misodel jintuża b'mod korrett u skont l-SmPC.

Għalhekk, fid-dawl tad-dejta ppreżentata fil-PSUR rivedut ta' Misodel 200 mcg inserzjoni vaġinali, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom misoprostol 200 mcg inserzjoni vaġinali għall-indikazzjoni ta' induzzjoni tal-ħlas, kienu ġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal misoprostol (indikazzjoni ġinekoloġika - induzzjoni tal-ħlas) is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom misoprostol (indikazzjoni ġinekoloġika - induzzjoni tal-ħlas) bħala formulazzjoni ta' inserzjoni vaġinali ta' 200 mcg mhuwiex mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom misoprostol (indikazzjoni ġinekoloġika - induzzjoni tal-ħlas) bħala formulazzjoni ta' inserzjoni vaġinali ta' 200 mcg huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma suġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Informazzjoni dwar il-Prodott (test ġdid **sottolinjati u b'tipa grassa**, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.4

Twissija għandha tiġi riveduta kif ġej:

~~Misodel jista' jikkawża stimulazzjoni eċċessiva tal-utru jekk jitħalla fil-post wara l-bidu attiv tal-ħlas (ara Sezzjoni 4.9).~~

~~Jekk il-kontrazzjonijiet tal-utru jkunu fit-tul jew eċċessivi, jew jekk ikun hemm tħassib kliniku għall-omm jew għat-tarbija, neħħi s-sistema ta' ħlas vaġinali. Jekk il-kontrazzjonijiet eċċessivi tal-utru jkomplu wara t-tneħħija tal-mediċina, kuri tokolitiċi għandhom jiġu kkunsidrati.~~

Misodel jista' jikkawża kontrazzjonijiet frekwenti eċċessivi (tachysystole) fl-utru li jistgħu ma jirrispondux għal kura tokolitika. Monitoraġġ mill-qrib hu meħtieġ sabiex tiġi żgurata t-tneħħija tas-sistema ta' ħlas vaġinali immedjatament fil-bidu tal-ħlas jew jekk il-kontrazzjonijiet ikunu fit-tul jew eċċessivi, jew jekk ikun hemm tħassib kliniku għall-omm jew għat-tarbija.

Fuljett ta' Tagħrif

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Misodel

Twissijiet u prekawzjonijiet

~~Misodel jista' jikkawża stimulazzjoni qawwija tal-ġuf jekk jitħalla fil-post wara l-bidu tal-ħlas (ara "Jekk tuża Misdodel aktar milli suppost" hawn taħt).~~

~~Fil-każ li l-kontrazzjonijiet tal-ġuf ikunu fit-tul jew qawwija, jew jekk it-tabib jew l-infermier tiegħek ikunu mħassbin dwarek jew dwar it-tarbija tiegħek, Misodel se jitneħħa. Jekk il-kontrazzjonijiet tal-ġuf ikomplu wara t-tneħħija ta' Misodel, tista' tingħata kura tokolitika, li se tnaqqas il-kontrazzjonijiet tiegħek.~~

Misodel jista' jikkawża kontrazzjonijiet qawwija u fit-tul fil-ġuf. Għalhekk, l-użu ta' Misodel jiġi mmonitorjat mill-qrib biex jiġi żgurat li Misodel jitneħħa kmieni kemm jista' jkun. Xi kultant ikun meħtieġ li tiżdied medikazzjoni oħra (kura tokolitika), li fil-biċċa l-kbira tal-każijiet se twaqqaf il-kontrazzjonijiet.

Anness III

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta’ Jannar 2017
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	11 ta’ Marzu 2017
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	10 ta’ Mejju 2017

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor geneesmiddelen die 200 microgram misoprostol (gynaecologische indicatie – inductie bevalling) bevatten in een hulpmiddel voor vaginaal gebruik, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Het PRAC heeft gezien dat in onderzoek Miso-Obs-303 de bijwerking 'uteriene tachysystole' bij 5 patiënten (0,7%) niet verminderde, ondanks gebruik van een tocolyticum. Door deze informatie kan worden gesteld dat overmatige uteriene tachysystole die niet reageert op behandeling met een tocolyticum, in feite een causaal verband heeft met het gebruik van Misodel, zelfs onder de omstandigheden van correct gebruik volgens de samenvatting van de productkenmerken (SmPC). Een aantal postmarketingmeldingen ondersteunen deze bevinding verder. Het PRAC beschouwt dit als een nieuw aspect van een bekende bijwerking en beveelt aan om de bestaande waarschuwing in rubriek 4.4 van de SmPC betreffende het risico op overmatige uteriene tachysystole die niet reageert op tocolytische behandeling, zelfs wanneer Misodel op correcte wijze is gebruikt en conform de SmPC, aan te scherpen.

Naar aanleiding van de gegevens gepresenteerd in de beoordeelde PSUR van Misodel 200 mcg hulpmiddel voor vaginaal gebruik, is het PRAC daarom van oordeel dat aanpassingen van de productinformatie van geneesmiddelen die 200 mcg misoprostol bevatten in een hulpmiddel voor vaginaal gebruik bestemd voor inleiding van de bevalling, gegrond zijn.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor misoprostol (gynaecologische indicatie – inductie bevalling) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) 200 mcg misoprostol (gynaecologische indicatie – inductie bevalling) bevat(ten) in een hulpmiddel voor vaginaal gebruik ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die 200 mcg misoprostol (gynaecologische indicatie – inductie bevalling) bevatten in een hulpmiddel voor vaginaal gebruik, op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **<u>onderstreept en vetgedrukt</u>**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient als volgt gewijzigd te worden:

~~Misodel kan overstimulatie van de baarmoeder veroorzaken als het in de vagina blijft na het begin van actieve weeën (zie rubriek 4.9).~~

~~Verwijder het vaginale toedieningssysteem als de baarmoedercontracties te langdurig of te krachtig zijn, of als er bezorgdheid is over de moeder of de baby. Als de overmatige baarmoedercontracties doorgaan na verwijdering van het systeem, kan men overwegen om weeënremmende middelen toe te dienen.~~

<u>Misodel kan overmatige uteriene tachysystole veroorzaken die mogelijk niet reageert op een behandeling met een tocolyticum. Nauwlettende controle is nodig om ervan verzekerd te zijn dat het vaginale toedieningssysteem direct verwijderd wordt bij aanvang van de bevalling, of wanneer de baarmoedercontracties verlengd zijn of te krachtig worden, of als er klinische bezorgdheid is over de moeder of de baby.</u>

Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

~~Als dit middel in de vagina blijft na het begin van de bevalling kan het sterke stimulatie van de baarmoeder veroorzaken (zie "Heeft u te veel van dit middel gebruikt?" hieronder).~~

~~Als de weeën erg lang duren of hevig zijn of als uw arts of verpleegkundige zich zorgen maakt over u of uw baby, dan wordt dit middel verwijderd. Als de weeën doorgaan na verwijdering van dit middel, kunt u middelen krijgen om uw weeën te remmen.~~

<u>Dit middel kan krachtige en langdurende weeën veroorzaken. Het gebruik van Misodel wordt daarom nauwlettend gecontroleerd zodat u er zeker van kunt zijn dat het zo snel als mogelijk verwijderd wordt. Soms is het nodig om een ander geneesmiddel toe te voegen (weeënremmers), die in de meeste gevallen de weeën doen afnemen.</u>

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	januari 2017, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	11 maart 2017
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	10 mei 2017

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for legemidlene inneholdende misoprostol (gynekologisk indikasjon – induksjon av fødsel) 200 mikrogram vaginalinnlegg, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

PRAC bemerket at i Miso-Obs-303-studien avtok ikke bivirkningen 'uterin takysystole' ved bruk av tokolyse hos fem (0,7%) av forsøkspersonene. Ut fra denne informasjonen, kan det konkluderes at kraftig uterin takysystole som ikke nødvendigvis responderer på tokolytisk behandling, faktisk har en årsakssammenheng med bruken av Misodel, selv under forhold med korrekt bruk i henhold til preparatomtalen (SPC). Noen få av rapportene etter markedsføring støtter denne observasjonen ytterligere. PRAC anser dette som et nytt aspekt ved en kjent bivirkning, og anbefaler å styrke den eksisterende advarselen i punkt 4.4 av preparatomtalen om risiko for kraftig uterin takysystole som ikke nødvendigvis svarer på tokolytisk behandling, selv når Misodel brukes korrekt og i henhold til preparatomtalen.

Med bakgrunn i dataene presentert i den gjennomgåtte PSURen for Misodel 200 mikrogram vaginalinnlegg, anser PRAC at endringer i produktinformasjonen for legemidler inneholdende 200 mikrogram misoprostol som vaginalinnlegg for indikasjonen induksjon av fødsel, er påkrevd.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for misoprostol (gynekologisk indikasjon – induksjon av fødsel) mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder misoprostol (gynekologisk indikasjon – induksjon av fødsel) i form av et 200 mikrogram vaginalinnlegg er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder misoprostol (gynekologisk indikasjon – induksjon av fødsel) i form av et 200 mikrogram vaginalinnlegg er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er **<u>understreket og i fet skrift</u>**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

- Pkt. 4.4

En advarsel skal endres som følger:

~~Misodel kan føre til overdreven uterin stimulering dersom det ikke fjernes før fødselen er i gang (se pkt. 4.9).~~

~~Vaginalinnlegget fjernes ved langvarige eller unormalt kraftige kontraksjoner, eller dersom det foreligger en bekymring for mor eller barn. Dersom kraftige kontraksjoner vedvarer etter uttak av innlegget, bør tokolytisk behandling vurderes.~~

<u>Misodel kan føre til kraftig uterin takysystole som ikke nødvendigvis svarer på tokolytisk behandling. Det er nødvendig med nøye monitorering for å sikre at vaginalinnlegget fjernes umiddelbart ved aktiv fødsel eller dersom de uterine kontraksjonene er for langvarige eller for kraftige. Nøye monitorering er også nødvendig dersom det er klinisk grunn til bekymring for mor eller barn.</u>

Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du får Misodel

Advarsler og forsiktighetsregler

~~Misodel kan føre til sterk stimulering av livmoren dersom det fortsatt er innsatt etter at fødselen har startet (se «Dersom du tar for mye av Misodel» under).~~

~~Dersom riene er langvarige eller kraftige eller legen eller sykepleieren er bekymret for deg eller barnet ditt, vil Misodel bli fjernet. Dersom riene fortsetter etter at Misodel er fjernet, kan behandling som hindrer for tidlig fødsel (tokolytisk behandling) gis, og dette vil dempe riene.~~

<u>Misodel kan føre til kraftige og langvarige rier. Bruken av Misodel blir derfor nøye overvåket for å sikre at Misodel fjernes så tidlig som mulig. I noen tilfeller er det nødvendig å legge til annen behandling (tokolyse), som i de fleste tilfeller vil føre til at riene stopper.</u>

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	Januar 2017 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	11. mars 2017
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	10. mai 2017

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) dla produktów leczniczych zawierających mizoprostol (wskazanie w ginekologii – do indukcji porodu) 200 mikrogramów w postaci wkładki dopochwowej, wnioski naukowe są następujące:

Komitet PRAC zauważył, że w badaniu Miso-Obs-303 działanie niepożądane "zwiększona częstość skurczów macicy" nie ustąpiło po zastosowaniu tokolizy u 5 (0,7%) pacjentek. Na podstawie tych danych można ustalić, że nadmierna częstość skurczów macicy, niereagujących na leczenie tokolityczne, jest w istocie związana przyczynowo z zastosowaniem produktu leczniczego Misodel, nawet w sytuacji prawidłowego zastosowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). Kilka przypadków zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu dodatkowo potwierdza tę obserwację. Komitet PRAC uważa, że jest to nowy aspekt znanego działania niepożądanego i zaleca wzmocnienie dotychczasowego ostrzeżenia, zamieszczonego w punkcie 4.4 ChPL, informacją o ryzyku nadmiernej częstości skurczów macicy, mogących nie reagować na leczenie tokolityczne nawet wówczas, gdy Misodel jest stosowany prawidłowo i zgodnie z ChPL.

W związku z tym, uwzględniając dane przedstawione w ocenianym raporcie PSUR produktu leczniczego Misodel 200 µg wkładka dopochwowa, komitet PRAC uznał, że zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających mizoprostol 200 µg wkładka dopochwowa, wskazanych do indukcji porodu, są uzasadnione.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących mizoprostolu (wskazanie do stosowania w ginekologii – indukcja porodu) grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) mizoprostol (wskazanie w ginekologii – do indukcji porodu) 200 µg w postaci wkładki dopochwowej pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające mizoprostol (wskazanie w ginekologii – do indukcji porodu) 200 µg w postaci wkładki dopochwowej są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **<u>podkreślony i pogrubiony</u>**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Ostrzeżenie należy zmienić w następujący sposób:

~~Misodel może powodować nadmierną stymulację macicy, jeżeli będzie pozostawiony w pochwie po rozpoczęciu aktywnej fazy porodu (patrz punkt 4.9).~~

~~Jeśli skurcze macicy są przedłużone lub nadmierne, a także w przypadku klinicznych obaw o stan matki lub dziecka, należy usunąć wkładkę dopochwową. Jeśli nadmierne skurcze macicy utrzymują się po usunięciu wkładki, należy rozważyć leczenie tokolityczne.~~

<u>Misodel może powodować nadmierną częstość skurczów macicy, mogących nie reagować na leczenie tokolityczne. Konieczne jest ścisłe monitorowanie w celu zagwarantowania, że wkładka zostanie usunięta natychmiast po rozpoczęciu porodu albo gdy skurcze macicy są przedłużone lub zbyt silne, albo jeśli występują kliniczne problemy dotyczące matki lub dziecka.</u>

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Misodel

Ostrzeżenia i środki ostrożności

~~Misodel może powodować silną stymulację macicy, jeśli pozostanie w miejscu aplikacji po rozpoczęciu porodu (patrz „Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Misodel" poniżej).~~

~~Misodel zostanie usunięty w przypadku, gdy skurcze macicy są przedłużone lub zbyt silne, lub gdy lekarz bądź pielęgniarka obawia się o stan pacjentki lub dziecka. Jeśli skurcze macicy utrzymują się po usunięciu leku Misodel, lekarz może zlecić leczenie tokolityczne, które zmniejszy skurcze macicy.~~

<u>Misodel może powodować silne i przedłużone skurcze macicy. Dlatego stosowanie leku Misodel jest ściśle monitorowane, aby zagwarantować, że Misodel zostanie usunięty tak szybko, jak to możliwe. Czasami konieczne jest podanie innego leku (leczenie tokolityczne), który w większości przypadków zmniejszy skurcze macicy.</u>

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDH w styczniu 2017 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	11.03.2017 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	10.05.2017 r.

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para os medicamentos contendo misoprostol (indicação ginecológica – indução do parto) na formulação de sistema de libertação vaginal doseado a 200 microgramas, as conclusões científicas são as seguintes:

O PRAC observou que a reação adversa taquissistolia uterina não regrediu no estudo Miso-Obs-303 com o uso de tocolíticos em 5 (0,7 %) dos indivíduos. Tendo em consideração esta informação, pode assumir-se que a taquissistolia uterina excessiva que não responde ao tratamento tocolítico é causada de fato pela associação com o uso de Misodel, mesmo em circunstâncias de uso correto e de acordo com o resumo das características do medicamento (RCM). Alguns dos poucos casos pós-comercialização fundamentam esta observação. O PRAC considera que este é um novo aspeto de uma reação adversa conhecida e recomenda reforçar o aviso existente na secção 4.4 do RCM sobre o risco de taquissistolia uterina excessiva que não responde ao tratamento tocolítico, mesmo quando o Misodel é utilizado corretamente e de acordo com o RCM.

Assim, tendo em conta os dados apresentados no RPS revisto para o Misodel, sistema de libertação vaginal doseado a 200 mcg, o PRAC considerou que as alterações à informação do produto dos medicamentos contendo misoprostol na formulação de sistemas de libertação vaginal doseados a 200 mcg para a indicação de indução do parto foram contempladas.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao misoprostol (indicação ginecológica – indução do parto), o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) misoprostol (indicação ginecológica – indução do parto) na formulação de sistemas de libertação vaginal doseados a 200 mcg se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm misoprostol (indicação ginecológica – indução do parto) na formulação de sistemas de libertação vaginal doseados a 200 mcg estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais autorizações de introdução no mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

Deve ser revista uma advertência nos seguintes termos:

~~Misodel pode causar estimulação uterina excessiva se não for removido após o início do trabalho de parto (ver secção 4.9).~~

~~Se as contrações uterinas forem prolongadas ou excessivas, ou se existir uma preocupação clínica com a mãe ou o bebé, remova o sistema de libertação vaginal. Se continuar a haver contrações uterinas excessivas após a remoção do fármaco, deve ser considerada a administração de tratamentos tocolíticos.~~

Misodel pode causar taquissistolia uterina excessiva que pode não responder ao tratamento com tocolíticos. É necessária uma monitorização rigorosa de modo a assegurar a remoção do sistema de libertação vaginal imediatamente após o início do trabalho de parto ou se as contrações uterinas forem prolongadas ou excessivas, ou se existir uma preocupação clínica com a mãe ou o bebé.

Folheto Informativo

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Misodel

Advertências e precauções

~~Misodel pode causar uma forte estimulação do útero se não for removido após o início do trabalho de parto (ver abaixo "Se utilizar mais Misodel do que deveria").~~

~~No caso das contrações uterinas serem prolongadas ou fortes ou se o seu médico ou enfermeiro estiverem preocupados consigo ou com o seu bebé, o Misodel irá ser removido. Se as contrações do útero continuarem após a remoção do Misodel, pode ser dado tratamento tocolítico que irá desacelerar as suas contrações.~~

Misodel pode causar contrações fortes e prolongadas do útero. Misodel é portanto cuidadosamente monitorizado de modo a assegurar que o Misodel é removido o mais cedo possível. Por vezes é necessário adicionar um outro medicamento (tratamento tocolítico), o qual resolve as contrações na maioria dos casos.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de janeiro de 2017
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	11 de março de 2017
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	10 de maio de 2017

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru medicamentele conținând misoprostol (indicație în ginecologie – inducerea travaliului) 200 micrograme, forma farmaceutică sistem cu cedare vaginală, concluziile științifice sunt următoarele:

PRAC a luat notă de faptul că în studiul Miso-Obs-303 reacția adversă 'tahisistolă uterină' nu s-a remis la administrarea de tocolitice la 5 (0,7%) dintre subiecți. Din această informație se poate deduce că tahisistola uterină excesivă, care poate să nu răspundă la tratament tocolitic este de fapt asociată cauzal cu utilizarea Misodel, chiar în condițiile administrării corecte, în concordanță cu Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP). Câteva dintre rapoartele de caz post-autorizare susțin și ele această observație. PRAC consideră că acesta este un aspect nou al unei reacții adverse cunoscute și recomandă sublinierea atenționării existente la pct. 4.4 din RCP referitor la riscul de apariție a tahisistolei uterine excesive, care poate să nu răspundă la tratament tocolitic, chiar dacă Misodel este utilizat corect și în concordanță cu RCP.

Ca urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS revizuit pentru Misodel 200 micrograme sistem cu cedare vaginală, PRAC consideră ca fiind justificate modificările în informațiile referitoare la produs pentru medicamentele ce conțin misoprostol 200 micrograme, forma farmaceutică sistem cu cedare vaginală, pentru indicația de inducere a travaliului.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru misoprostol (indicație în ginecologie – inducerea travaliului), CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin misoprostol (indicație în ginecologie – inducerea travaliului) 200 mg sub formă de sistem cu cedare vaginală este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin misoprostol (indicație în ginecologie – inducerea travaliului) 200 mg sub formă de sistem cu cedare vaginală sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters ~~este tăiat~~)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

O atenționare trebuie revizuită după cum urmează:

~~Misodel poate cauza stimularea excesivă a uterului dacă este lăsat în poziţie după instalarea travaliului activ (vezi pct. 4.9).~~

~~În cazul în care contracţiile uterine sunt prelungite sau excesive, sau dacă există motive clinice de îngrijorare pentru mamă sau copil, se îndepărtează sistemul cu cedare vaginală. Dacă contracţiile uterine excesive continuă şi după îndepărtarea medicamentului, trebuie avută în vedere administrarea unui tratament tocolitic.~~

Misodel poate cauza tahisistole uterine excesive, care pot să nu răspundă la tratament tocolitic. Este necesară monitorizarea atentă, pentru a asigura îndepărtarea sistemului cu cedare vaginală imediat ce se declanșează travaliul sau în situația în care contracțiile uterine sunt prelungite sau excesive sau dacă există motive clinice de îngrijorare pentru mamă sau copil.

Prospect

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Misodel

Atenţionări şi precauţii

~~Misodel poate cauza o puternică stimulare a uterului dacă rămâne inserat şi după începerea travaliului (vezi mai jos „Dacă utilizaţi mai mult Misodel decât trebuie”).~~

~~În cazul in care contracţiile uterine se prelungesc sau devin puternice, sau medicul dumneavoastră sau asistenta medicală au motive de îngrijorare pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră, Misodel va fi îndepărtat. În cazul în care contracţiile uterine continuă după îndepărtarea Misodel, se poate administra tratament tocolitic care va încetini contracţiile~~.

Misodel poate cauza contracții puternice și prelungite ale uterului. Din acest motiv, utilizarea Misodel este monitorizată îndeaproape, pentru a se asigura îndepărtarea Misodel cât mai curând posibil. În unele situații este necesară adăugarea unui alt medicament (tratament tocolotic) care, în majoritatea cazurilor, va rezolva problema contracțiilor.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh ianuarie 2017
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	11 martie 2017
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	10 mai 2017

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre lieky s obsahom misoprostolu (gynekologická indikácia – vyvolanie pôrodu) 200 mikrogramov vaginálny inzert, sú vedecké závery nasledovné:

PRAC konštatuje, že v štúdii Miso-Obs-303, nežiaduca reakcia 'nadmerné kontrakcie maternice' neustúpila s použitím tokolýzy u 5 (0,7 %) subjektov. Z tejto informácie vyplýva, že nadmerné kontrakcie maternice, ktoré neodpovedajú na tokolytickú liečbu, príčinne súvisia s použitím Misodelu, a to aj za podmienok, keď sa používa správne v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku (SmPC). Niekoľko prípadov po uvedení lieku na trh potvrdzuje toto zistenie. PRAC usudzuje, že ide o nový aspekt známej nežiaducej reakcie a odporúča viac zdôrazniť už existujúce upozornenie v časti 4.4 SmPC o nadmerných kontrakciách maternice, ktoré nemusia reagovať na tokolytickú liečbu, aj keď sa Misodel použije správne a v súlade s SmPC.

PRAC preto, s prihliadnutím na údaje uvedené v revidovanej správe PSUR pre Misodel 200 µg vaginálny inzert, dospel k záveru, že zmeny v informácii o lieku s obsahom misoprostolu 200 µg vaginálny inzert na indikáciu vyvolania pôrodu boli oprávnené.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre misoprostol (gynekologická indikácia – vyvolanie pôrodu) je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku obsahujúceho misoprostol (gynekologická indikácia – vyvolanie pôrodu) ako 200 µg vaginálny inzert je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce misoprostol (gynekologická indikácia – vyvolanie pôrodu) vo forme 200 µg vaginálneho inzertu, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Upozornenie sa má zmeniť nasledovne:

~~Misodel môže zapríčiniť nadmernú stimuláciu maternice, ak sa ponechá na mieste po začatí aktívneho pôrodu (pozri časť 4.9).~~

~~Ak sa predĺžia kontrakcie maternice alebo sú neprimerané alebo ak existujú klinické obavy o matku alebo dieťa, inzert je potrebné odstrániť. Ak pokračujú neprimerané kontrakcie maternice po odstránení inzertu, treba zvážiť tokolytickú liečbu.~~

Misodel môže zapríčiniť nadmerné kontrakcie maternice, ktoré nemusia reagovať na tokolytickú liečbu. Je potrebné dôsledné monitorovanie, aby sa mohol vaginálny inzert ihneď odstrániť, ak začne pôrod alebo sa kontrakcie maternice predĺžia alebo ak sú nadmerné alebo ak existujú klinické obavy o matku alebo dieťa.

Písomná informácia pre používateľa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Misodel

Upozornenia a opatrenia

~~Ak sa pred začatím pôrodu Misodel nevyberie, môže spôsobiť silnú stimuláciu maternice (pozri nižšie Ak použijete viac Misodelu, ako máte).~~

~~V prípade, že kontrakcie maternice trvajú dlho alebo sú silné alebo váš lekár alebo zdravotná sestra sa obávajú o vás alebo vaše dieťa, Misodel treba odstrániť. Ak kontrakcie maternice pokračujú po odstránení Misodelu, môže sa podať tokolytická liečba, ktorá kontrakcie zmierni.~~

Misodel môže zapríčiniť silné a predĺžené sťahy (kontrakcie) maternice. Použitie Misodelu treba preto dôsledne sledovať, aby sa zabezpečilo včasné odstránenie Misodelu. Niekedy je potrebné pridať ďalší liek (tokolytická liečba), ktorý vo väčšine prípadov odstráni problém s kontrakciami.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh Január 2017
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	11/03/2017
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	10/05/2017

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za zdravila, ki vsebujejo 200 mikrogramov mizoprostola (ginekološka indikacija – indukcija poroda) v obliki vaginalnega dostavnega sistema, so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Odbor PRAC je opazil, da v študiji Miso-Obs-303 neželen učinek »tahisistola maternice« ni oslabel z uporabo tokolize pri petih (0,7 %) osebah. Iz tega lahko zaključimo, da je prekomerna tahisistola maternice, ki lahko ni odzivna na tokolitično zdravljenje, vzročno povezana z uporabo zdravila Mysodelle, in sicer tudi v primerih pravilne uporabe zdravila, skladne s povzetkom glavnih značilnosti zdravila. Nadaljnje to opažanje podpira nekaj primerov po prihodu zdravila na trg. Odbor PRAC meni, da gre za nov vidik že znanega neželenega učinka, in predlaga dopolnitev obstoječega opozorila v poglavju 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila s tveganjem za prekomerno tahisistolo maternice, ki lahko ni odzivna na tokolitično zdravljenje, in se lahko pojavi tudi, če se zdravilo Mysodelle uporablja pravilno in skladno s povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Na podlagi predstavljenih podatkov iz pregledanega PSUR za zdravilo Mysodelle 200 mikrogramov vaginalni dostavni sistem je odbor PRAC sklenil, da so spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo 200 mikrogramov mizoprostola v obliki vaginalnega dostavnega sistema, z indikacijo indukcija poroda, utemeljene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za mizoprostol (ginekološka indikacija – indukcija poroda) skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) 200 mikrogramov mizoprostola (ginekološka indikacija – indukcija poroda) v obliki vaginalnega dostavnega sistema, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenje za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo 200 mikrogramov mizoprostola (ginekološka indikacija – indukcija poroda) v obliki vaginalnega dostavnega sistema, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Opozorilo naj bo popravljeno kot sledi:

~~Zdravilo Mysodelle lahko povzroči prekomerno stimulacijo maternice, če ostane na mestu vstavitve potem, ko se je aktivni porod že začel (glejte poglavje 4.9).~~

~~Če so kontrakcije maternice podaljšane ali prekomerne ali obstaja klinični sum na ogroženost matere ali otroka, vaginalni dostavni sistem odstranite. Če se prekomerne kontrakcije maternice po odstranitvi zdravila nadaljujejo, razmislite o tokolitičnem zdravljenju.~~

Zdravilo Mysodelle lahko povzroči prekomerno tahisistolo maternice, ki lahko ni odzivna na tokolitično zdravljenje. Potrebno je skrbno spremljanje, da se zagotovi odstranitev vaginalnega dostavnega sistema takoj ob pričetku poroda ali če so kontrakcije maternice podaljšane ali prekomerne ali če obstaja klinični sum na ogroženost matere ali otroka.

Navodilo za uporabo

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Mysodelle

Opozorila in previdnostni ukrepi

~~Če zdravilo Mysodelle ostane vstavljeno tudi po pričetku poroda, lahko povzroči močno stimulacijo maternice (glejte spodnje poglavje »Če ste uporabili preveč zdravila Mysodelle«).~~

~~Če so popadki podaljšani ali močni ali če sta vaš zdravnik ali medicinska sestra v skrbeh za vas ali vašega otroka, bodo zdravilo Mysodelle odstranili. Če se bodo popadki po odstranitvi zdravila Mysodelle nadaljevali, vam bodo morda dali tokolitično zdravilo, ki bo upočasnilo popadke.~~

Zdravilo Mysodelle lahko povzroči močne in podaljšane popadke. Uporaba zdravila Mysodelle je zato skrbno nadzorovana, da se zagotovi, da vam zdravilo čimprej odstranijo. Včasih je potrebno dodati še drugo zdravilo (tokolitično zdravljenje), ki v večini primerov umiri popadke.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh januar 2017
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	11. marec 2017
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	10. maj 2017

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för misoprostol (gynekologisk indikation - igångsättande av förlossningsarbete) 200 mikrogram vaginalinlägg, dras följande vetenskapliga slutsatser:

PRAC noterade att i Miso-OBS-303-studien avtog biverkningen "onormala uteruskontraktioner" inte med användning av tokolytika hos 5 (0,7%) av patienterna. Utifrån denna information kan det fastställas att kraftiga uteruskontraktioner som eventuellt inte reagerar på tokolytisk behandling är orsaksrelaterade till användning av Misodel, även under förhållanden med korrekt användning enligt produktresumén (SmPC). Några av fallen efter marknadsföring ger ytterligare stöd för denna observation. PRAC anser att detta är en ny aspekt av en känd biverkning, och rekommenderar att förstärka den befintliga varningen i avsnitt 4.4 i produktresumén, om risken för onormala uteruskontraktioner som eventuellt inte reagerar på tokolytisk behandling, även när Misodel används korrekt och i enlighet med produktresumén.

Med anledning av de data som presenteras i den reviderade PSURen för Misodel 200 mikrogram vaginalinlägg ansåg PRAC att ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller misoprostol 200 mikrogram, vaginalinlägg, för igångsättande av förlossningsarbete är berättigade.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för misoprostol (gynekologisk indikation - igångsättande av förlossningsarbete) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller misoprostol (gynekologisk indikation - igångsättande av förlossningsarbete) som 200 mikrogram vaginalinlägg är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller misoprostol (gynekologisk indikation - igångsättande av förlossningsarbete) som 200 mikrogram vaginalinlägg för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text **<u>understruken och i fetstil</u>**, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

En varning ska revideras enligt följande:

~~Misodel kan orsaka kraftig uterusstimulering om det lämnas kvar efter att värkarbetet startat, se avsnitt 4.9.~~

~~Om uteruskontraktionerna är utdragna och kraftiga, eller om det föreligger något tecken på komplikationer hos moder eller foster ska vaginalinlägget avlägsnas från vagina. Om kraftiga uteruskontraktioner fortsätter därefter, bör tokolytisk behandling övervägas.~~

<u>Misodel kan orsaka kraftig urerusstimulering vilken eventuellt inte reagerar på tokolytisk behandling. Noggrann övervakning är nödvändig för att säkerställa avlägsnande av vaginalinlägget omedelbart när värkarbetet startat eller om uteruskontraktionerna är utdragna eller kraftiga eller om det föreligger något tecken på komplikationer hos moder eller foster.</u>

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du får Misodel

Varningar och försiktighet

~~Misodel kan orsaka kraftig livmoderstimulering om det lämnas kvar efter att värkarbetet startat (se ”Om du har använt för stor mängd av Misodel”).~~

~~Misodel kommer att tas ut om livmodersammandragningarna är utdragna eller kraftiga eller om läkaren eller sjuksköterskan är bekymrade för dig eller ditt barn. Om livmodersammandragningarna fortsätter efter att Misodel tagits ut kan behandling ges för att minska sammandragningarna.~~

<u>Misodel kan orsaka kraftiga och utdragna livmodersammandragningar. Användningen av Misodel övervakas därför noggrant för att se till att Misodel tas ut så tidigt som möjligt. Ibland kan det behövas ytterligare ett läkemedel (tokolytisk behandling) som i de flesta fall minskar sammandragningarna.</u>

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Januari 2017 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	11/03/2017
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	10/05/2017